



TITLE:

# 門脈血中Secretin, Gastrinの日内変動

AUTHOR(S):

田中, 洋輔; 真辺, 忠夫; 戸部, 隆吉

---

CITATION:

田中, 洋輔 ...[et al]. 門脈血中Secretin, Gastrinの日内変動. 日本外科宝  
函 1987, 56(1): 62-68

ISSUE DATE:

1987-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/204005>

RIGHT:

## 門脈血中 Secretin, Gastrin の日内変動

京都大学医学部外科学第一講座（指導：戸部隆吉教授）

田中 洋輔，真辺 忠夫，戸部 隆吉

〔原稿受付：昭和61年10月24日〕

## Diurnal Profile of Portal Plasma Secretin and Gastrin

YOUSUKE TANAKA, TADAO MANABE and TAKAYOSHI TOBE

The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University  
(Director: Prof. Dr. TAKAYOSHI TOBE)

To investigate the physiological role of secretin, the diurnal profile of portal plasma secretin and gastrin levels after 2 meals were observed in 3 conscious dogs at intervals 20 min~1 hour (33 time points/24 hours).

Secretin was extracted from plasma by acetic acid-ethanol method, and measured by a new enzyme immunoassay method using secretin C-terminal fragment 18-27, galactosidase conjugate as an enzyme labelled antigen, and the fluorescence intensity of the enzymatic reaction product was determined with a spectrofluorometer. The minimum detectable amount of secretin was 1.0 to 2.5 pg/assay.

The 24-hour profile of portal secretin levels after 2 meals (9: 20 and 18:20) revealed highest secretin levels early in the morning, during a fasting state from 6:20 to 8:20 continuously. Before and immediate after the meals, secretin levels were high, but postprandial secretin levels fell gradually to a nadir at 11:20, 2 hours after the morning meal and at 19:20 and 19:40, about 1 hour after the evening meal, and thereafter began to rise until next meals. Significant difference was noted between the high and low levels ( $p<0.05$ ).

Observation of the 24-hour profile of portal gastrin levels demonstrated that high release of gastrin occurred 1-2 hours after the meals and at midnight (1:20-3:20).

These results suggest that nocturnal gastric acid secretion without buffering by food appears to be responsible for the high secretin levels in the early morning, and the change of portal plasma secretin levels is controlled by the change of intraduodenal pH but not by the change of gastric acid output.

It is speculated that the physiological role of secretin is negative feedback of gastric acid, and its role is more important in the fasting state than the postprandial period.

Key words: Diurnal profile, Secretin, Gastrin, Portal plasma level.

索引語：日内変動，セクレチン，ガストリン，門脈血中レベル

Present address: The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

## 緒 言

secretin は1902年 Bayliss, Starling<sup>1)</sup> により存在を予言された最初の消化管ホルモンで1961年にブタ小腸より純化され<sup>15)</sup>, 1965年にはアミノ酸配列が明らかにされ<sup>21)</sup>, 翌年には化学合成が成功している<sup>2)</sup>. しかしその測定法は(1)分子中に Tyrosine 残基を欠くためヨード化に技術的困難があったこと(2) secretin 自体の血中濃度が著しく低く, assay に加える通常量の血漿中には検出限界以下の secretin しか含まれていないことが多く, 一方多量の血漿を assay に用いると血漿蛋白などによる非特異的干渉作用の出現すること, などの理由から立ち遅れた. 1977年から1978年にかけて, Hanssen<sup>3)</sup>, Schaffalitzky<sup>23)</sup>, Chey<sup>4)</sup> らは RIA 系の改善と血漿中の非特異的干渉物質を取り除く抽出操作を行い, 高感度の RIA 系を確立したが, このような事情から secretin の血中レベルの生理的変動については充分には明らかにされていない.

一方, 血中 gastrin 値の日内変動については幾つかの報告があるが, secretin との関連において門脈血中レベルの変動を観察した報告は見られない.

また, 門脈血中レベルの観察は末梢血中レベルに比して, より大きな変化を認め得るものと予想される.

我々はイスを用いて朝食と夕食を与えた場合の門脈血中 secretin, gastrin 値の日内変動を観察した. また血中 secretin 値の日内変動に関連して, 長期絶食時の変化を調べることも重要と考え, 3日間の絶食モデルにおける末梢血中 secretin 値の変化をも観察して, secretin の生理的役割について考察した.

## 実 験 方 法

### 1. 実験計画

#### (1) 日内変動実験

体重 13~15 kg の雑種成犬 3 頭を用い, ネブタール静脈麻酔下に開腹し, 脾門部の脾静脈分枝より脾静脈本幹を経由して門脈内にカテーテルの先端を留置し, カテーテルの他端は背部に出し, 術後 7 日目以降に覚醒下に採血を行った. 採血は午前 9:20 より翌朝の 9:20 まで 24 時間にわたって行った. 食事は 2 回とし 24 時間絶食ののち 9:20 に朝食(ゲインズミール 250 g)を, 18:20 に同量の夕食を与えた. 3 頭とも食事は 5 分以内に全量採取した. イスは実験室内に鎖に繋いで放置し水は自由に与えた. 昼間は自由に動き, 夜間は仮眠する傾向にあった. 採血は各食事後 1 時間 20 分は頻回

に以後は 1 時間おきに, 翌朝までの 24 時間に 33 時点, 門脈留置カテーテルから行った. 血液は 1 ml 当たり aprotinin 500 KIU を入れた氷冷採血管に heparin 採血し遠沈して血漿分離を行い,  $-20^{\circ}\text{C}$  以下にて保存した.

#### (2) 絶食実験

末梢血中 secretin の基礎レベルの変化の観察を目的として, 雑種成犬 5 頭(体重 12~15 kg)に 3 日間の絶食を行い毎朝末梢血を採血した. 採取した血液の処理は(1)と同様に行った.

### 2. 酵素免疫測定法 (EIA) による血中 secretin の測定

血中 secretin の測定法は既に報告<sup>27)</sup>済みであるが, 酵素標識抗原として secretin fragment 18-27-galactosidase conjugate を用いる酵素免疫測定法 (EIA) である. 使用された抗血清は合成ブタ secretin を家兎に免疫して得られたもので secretin C 端側に特異的であることが確認されている.

測定に先立ち, 検体から非特異的干渉物質を取り除く secretin 抽出操作を酢酸・エタノール法にて行った. すなわち血漿 400  $\mu\text{l}$  に酢酸 13  $\mu\text{l}$ , エタノール 800  $\mu\text{l}$  を加え遠沈し, 上清を凍結乾燥して  $-20^{\circ}\text{C}$  以下にて保存し, 測定時に assay buffer 400  $\mu\text{l}$  に溶解して測定に用いた.

Table 1. Enzyme immunoassay of secretin

Sample extract or standard secretin	400 $\mu\text{l}$
Antiserum	100 $\mu\text{l}$
↓ incubate at $4^{\circ}\text{C}$ , 2 days	
Fragment 18-27-Galactosidase conjugate	100 $\mu\text{l}$
↓ incubate at $4^{\circ}\text{C}$ , overnight	
Second antibody coated silicon rod	
↓ incubate at $37^{\circ}\text{C}$ , 2 hrs	
4-Methyl-umbelliferyl- $\beta$ -D-galactoside	100 $\mu\text{l}$
↓ incubate at $37^{\circ}\text{C}$ , 1 hr	
0.1M Glycine-NaOH (pH 10.3)	
↓	
Fluorescence intensity measurement of 4-Methyl-umbelliferone	

Secretin was extracted from plasma by the acetic acid-ethanol method. After centrifugation, the resultant supernatant was lyophilized by a centrifugal freeze-dryer, stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  and suspended in the assay buffer for EIA.

EIA の手順は Table 1 に示すごとくである。buffer 400  $\mu$ l に溶解した抽出後の検体に10万倍から15万倍希釈の抗血清 100  $\mu$ l を加えて 4°C, 2 日間 incubate したのち、酵素標識抗原を 100  $\mu$ l 加えて 4°C, overnight で second incubation を行い、次に第二抗体固相法にて B/F 分離を行う。酵素反応の基質を 100  $\mu$ l 加えて反応を行わせたのち 0.1 M Glycine NaOH にて反応を停止させ、生成した 4-Methyl-Umbelliferone の螢光量を螢光光度計にて測定する。この測定系での最小検出限界は 1~2.5 pg assay tube (2.5~6.25 pg/ml) であった。

### 3. 血中 gastrin の測定

血中 gastrin の測定にはガストリン・リアキット (ダイナボット RI 研究所) を用いた。

### 4. 統計学的処理

得られた結果はすべて、平均値 $\pm$ 標準誤差で表した。統計学的比較には t-検定を用い、危険率 5% 以下をもって統計学的に有意とした。

## 実験結果

### 1. 門脈血中 gastrin の日内変動 (Fig. 1)

24時間絶食後の 9:20 における基礎値は  $42.0 \pm 5.7$  pg/ml ( $M \pm S.E.$ ) で、朝食後、gastrin 値は速やかに上昇して 10:00 には  $151.3 \pm 10.7$  pg/ml となり、以後高値を持続したのち漸減し、夕食前の 18:20 には  $75.0 \pm 20.0$  pg/ml と低値を示した。夕食後の上昇も速やかで 19:20 には  $191.8 \pm 72.2$  pg/ml に達したが、上昇は

一過性で 20:20 には既に夕食前のレベルに復していた。その後は漸増傾向を見せて深夜 2:20, 3:20 にはそれぞれ  $212.2 \pm 81.5$  pg/ml,  $196.7 \pm 68.2$  pg/ml と高値を示したが、以後低下して早朝空腹時には低値となった。

3 頭とも、朝食後、夕食後及び深夜に門脈血中 gastrin 値は上昇し、共通の日内変動リズムが観察されたが、上昇の程度と持続時間およびピークの時刻に個体差を認め、統計学的には朝食後の 9:40-10:20 と 12:20 の上昇のみが有意であった。なお、3 頭において深夜の上昇がピークを示した時刻はそれぞれ、2:20, 3:20, 5:20 であった。

### 2. 門脈血中 secretin の日内変動 (Fig. 2)

24時間絶食後の 9:20 には  $24.3 \pm 7.3$  pg/ml ( $M \pm S.E.$ )。朝食後の 9:40, 9:50 には  $17.4 \pm 1.3$  pg/ml,  $18.4 \pm 1.2$  pg/ml と高値を示し、その後は徐々に低下して 11:20 に  $6.8 \pm 3.2$  pg/ml の低値に至った。以後は漸増に転じて 15:20 には  $16.4 \pm 2.7$  pg/ml, さらに夕食前の 18:20 には  $19.8 \pm 5.6$  pg/ml に達した。夕食後の 18:50 にも高値を示した ( $18.5 \pm 4.8$  pg/ml) が以後低下して 19:20, 19:40 には  $7.0 \pm 1.9$  pg/ml,  $7.4 \pm 2.1$  pg/ml の低値となった。その後は徐々に増加して、早朝空腹時の 6:20, 7:20, 8:20 にはそれぞれ  $21.4 \pm 5.2$  pg/ml,  $16.4 \pm 3.4$  pg/ml,  $27.3 \pm 6.5$  pg/ml と日内の最高レベルを示した。

食後しばらくして最低レベルに達することが明かとなり、かつ、朝食後の 11:20 と夕食後の 19:20 が 24 時間を通じての最低値であったので、この時点を基準に有意差検定を行うと、11:20 に対しては 9:20, 9:40, 9:

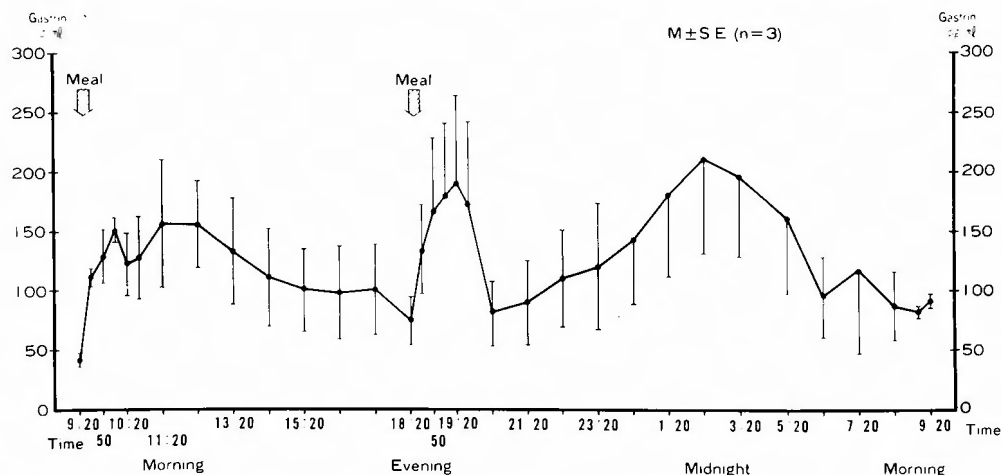


Fig. 1. Diurnal profile of portal plasma gastrin in 3 dogs.

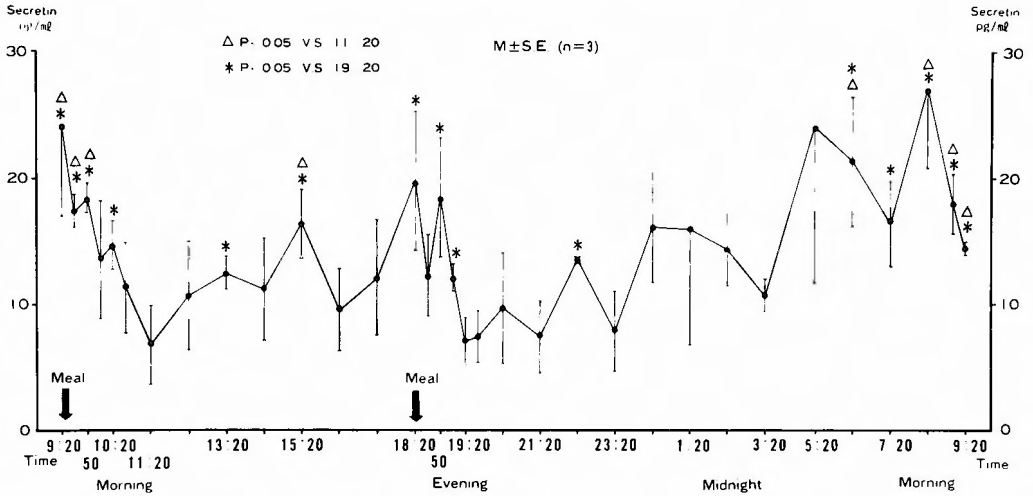


Fig. 2. Diurnal profile of portal plasma secretin in 3 dogs.

50, 15:20, 6:20, 8:20, 9:00, 9:20が、また19:20に対しては9:20, 9:40, 9:50, 10:20, 13:20, 15:20, 18:20, 18:50, 19:00, 22:20, 6:20, 7:20, 8:20, 9:00, 9:20が有意に高値であった。( $P < 0.05$ )

3. 3日間の絶食実験における末梢血中 secretin の変化 (Fig. 3)

末梢血中 secretin 値は、絶食前  $4.3 \pm 1.5$  pg/ml (M + S.E.), 絶食1日後  $4.3 \pm 1.3$  pg/ml, 2日後  $8.0 \pm 3.8$  pg/ml, 3日後  $6.6 \pm 1.8$  pg/ml と絶食の進行に伴い上昇傾向を示し、絶食3日後値は絶食1日後値に対して有意に高値であった ( $P < 0.05$ )。

## 考 察

末梢血中 gastrin の日内変動の報告は多いが、夜間睡眠時に相当する時間帯にも採血が行われ、しかも昼夜ともに短い間隔にて観察が行われている報告は極め

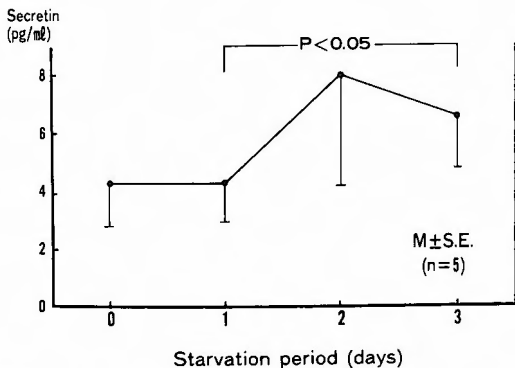


Fig. 3. Peripheral plasma secretin during starvation in 5 dogs.

て少ない。Feurle ら<sup>19</sup> はヒトにおける末梢血中 gastrin 値の日内変動を1時間間隔で観察し、食事刺激による gastrin 値の上昇および食事刺激消失後の低下、すなわち23:00以降 gastrin 値は低下を続けて3:00~7:00には日内の最低値であったと報告している。また、Moore らは<sup>20</sup> 通常の食事と活動を許された場合と24時間絶食安静時のヒトの末梢血中 gastrin 値の日内変動を2時間間隔で観察し、絶食安静時には gastrin 値は無変化であること、通常の生活の場合、食後、gastrin 値は上昇し24:00までは高値であるがその後食事の影響が消失し、4:00~8:00では日内の最低値であることを報告している。

我々の実験におけるイス門脈血中 gastrin 値も食事刺激による典型的な上昇および早朝空腹時の低値を示したが、Feurle ら、Moore らの観察では夕食後の上昇が遅くとも24:00までであったのに対し、我々の結果では夕食後一過性の上昇を示して一旦低下したのち、24:00以降にもうひとつのピークを示した。この深夜の gastrin 値の上昇がイスに特有のものなのかあるいは我々の実験に特異的なのかは不明であるが、食事刺激後の上昇の連続とは考えにくい。

gastrin 放出は胃前庭部に対する機械的・化学的・直接刺激と神経系により支配されている。胃内 pH を介する機序として胃内重曹注入後や  $H_2$ -receptor antagonist 投与後の gastrin 値上昇が知られているが、胃酸を持続吸引しても gastrin 値の上昇は軽微と報告され<sup>20</sup> 生理的状態では gastrin 値の著明な上昇を伴うほどの胃内 pH 上昇はおこりえないと思われる。一方, gas-

trín 放出に関連する神経系として迷走神経, GRP 作動性刺激性神経<sup>12)</sup>, コリン作動性抑制性神経<sup>6)</sup> が想定されている. このうち GRP 神経はラットにおける寒冷拘束ストレス下の gastrin 放出<sup>19,29)</sup> に関与していると想定されており<sup>12)</sup> また, Atropine 投与にて gastrin 値が上昇することより, コリン作動性抑制性神経は迷走神経非活動時においても作動していると想定され<sup>6)</sup>, gastrin 放出機構の複雑さを物語っている. 本実験における深夜の gastrin 値の上昇がイスの生活習慣に特有のものなのか, あるいは24時間採血に伴うストレスによるものかは不明であり, 今後の検討を要するところである.

secretin の放出刺激としては塩酸, 食事, 胆汁, オレイン酸などが知られている. 食事刺激後の secretin 放出は cimetidine 前処置により完全に抑制される<sup>8,16,24,26)</sup> ことから食後の secretin 放出は主として胃酸によるものと考えられている.

上述のごとく近年ようやく高感度の血中 secretin 測定法が開発されたところであり, 血中 secretin の日内変動の報告は極めて少ない. Lee ら<sup>17)</sup> は脾瘻犬を用いて食事刺激後の末梢血中 secretin 値を1時間間隔で観察し, 食後12時間のあいだ唾液分泌と比例して有意に上昇しその後は基礎レベルに復したと報告し, 食後12時間にわたり secretin は消化と十二指腸内容の中和に重要な役割を果たしていると推測している. 一方 Burhol ら<sup>3)</sup> はヒトに4時間毎の4回の食事を摂取させた場合の末梢血中 secretin の日内変動を, 24:00までは1時間間隔で24:00以降は3回観察し, 有意ではないが食後の低下傾向と食間の上昇傾向および夜間の有意の上昇特に早朝の著しい高値を報告している. そして朝食, 昼食後には有意の secretin 値の上昇が見られず, 夕食, 夜食後2時間以降に有意の上昇が認められる理由の一つの可能性として食事刺激により分泌された胃液が十二指腸に流入する前に次の食事が摂取されることを挙げ, また食後9時間経過した早朝でもなお secretin 値が上昇していることから secretin が消化管における役割以外の生理的役割をも担っている可能性を示唆している.

我々の実験における門脈血中 secretin 値は食前と食直後に高くその後は低下傾向を示し, 早朝空腹時において日内での最高値を示して Burhol ら<sup>3)</sup> と類似した結果となった.

このように Lee らの結果と, Burhol ら, 我々の結果は相反したものとなった訳であるが, その理由とし

ては測定に用いた抗体の違いもさることながら, 食事習慣, 実験における食事の回数, 食餌の種類や量も重要<sup>8)</sup> と思われる. 食物は胃酸分泌を刺激すると同時にそれ自体が胃内において Buffer action<sup>18,25)</sup> を発揮するが, 食餌により胃酸分泌刺激および Buffer action に程度の差があると考えられ, 十二指腸に流入する胃酸量にも差が生じるものと考えられる. また食物によっては胃排出時間を著しく遅延させるものもあり, その場合食物の Buffer action が充分働く結果, 十二指腸に流入する胃酸量も少なくかつ流入時刻も遅延することもありうると考えられる. ステーキなどよりなる食事を健康人および十二指腸潰瘍患者に摂取させた場合, 食後1時間のあいだは食物による Buffer action があり, 十二指腸の本格的な酸性化は食後2~4時間後と報告されている<sup>18,25)</sup>

十二指腸に流入した胃酸は secretin 放出刺激の最大の因子であり, secretin 放出条件の観察としては十二指腸上部の pH 測定が適切と考えられている<sup>8,16,24)</sup>.

イスにおいては十二指腸内 pH が4.5以下が secretin 放出にとっての至適条件であることは既に認められており十二指腸内 pH の日内変動から secretin の日内変動を推測することも可能と思われる. 上述の Lee ら<sup>17)</sup> の研究では幽門輪より5cmの部位で十二指腸内 pH も同時に測定されており, pH は食前6.0から食後直ちに4.5へと低下して約12時間持続しその後 pH は上昇したと報告されている. Itoh らは<sup>10)</sup> イスを用いて主腸管開口部対側壁での十二指腸内 pH の日内変動を詳細に観察し, 食後の pH の変化を三つの時期すなわち食後平均11時間持続する弱酸性期, その後平均5時間程度持続する強酸性期, 食後平均16時間後に出現するアルカリ性期に分類した. また, 膵外分泌の日内変動を観察して食後10時間後に食事直後よりもはるかに多い膵外分泌量進を認めていることと合わせ, secretin 放出至適条件の pH4.5 以下が満たされる食後平均11時間後以降の強酸性期において始めて secretin が放出されると想定している<sup>10)</sup>. 我々が実験に用いた食餌は Itoh らの用いたものと同じで secretin 値は夕食後12時間を経た6:20以降の早朝空腹時に著しい高値となり Itoh らの予想を実証する結果となった. また Nakamoto<sup>22)</sup> は十二指腸球部 pH の日内変動を観察し, 持続時間に若干の違いはあるものの Itoh らと同様の三つの時期を認め, 特に第3期の飢餓期では中性安定期と強酸性変動期があり, 強酸性変動期には血中 secretin が高値を示したと報告している. Itoh らと Naka-

moto の報告における差異は pH 測定部位の違いによるものと考えられ、いずれにせよ secretin 放出条件は飽食期より空腹期に整うものと考えられる。

一方我々の絶食実験において、末梢血中 secretin 値は絶食の進行に伴い上昇するものの上昇の程度は日内変動に比較して遙かに小さいことがわかった。絶食状態では十二指腸は胃酸基礎分泌の周期的な流入を受けるものの基本的には十二指腸内 pH はアルカリ性であり持続的な secretin の放出は予想されず、我々の実験結果と符合すると考えられる。

血中 secretin 値の変化は、secretin 放出の最大因子である胃酸の流入に伴う十二指腸内 pH に主として支配されると考えられ<sup>8,16,24</sup>、既に確立している secretin の gastrin 刺激胃酸分泌抑制<sup>13,14</sup> および胆汁分泌を介する胃酸中和作用を考え合わせると、胃酸分泌の feedback が secretin の生理的役割であると思われる。さらに、我々の secretin の日内変動の結果及び、食後には他の胃酸分泌抑制ホルモンが脂肪やアミノ酸刺激により放出されることを考え合わせると、secretin はこの feedback の役割を食後よりも空腹時、特に十二指腸内 pH 低下の著しい空腹期初期により強く果たしていると想定される。

また、secretin 投与による gastrin 放出抑制も報告され<sup>5,28</sup>、secretin 値の上昇が著しい場合には胃酸分泌のみならず gastrin 放出も抑制されると考えられ、我々の結果においては、早朝空腹時の secretin の著明な高値が、深夜昂進していた gastrin 放出を抑制した可能性も想定される。

## 結 論

朝食と夕食を与えた場合のイヌ門脈血中 secretin, gastrin の日内変動を観察し、secretin の生理的役割について考察した。gastrin 値は2回の食事刺激により上昇し、さらに深夜に、食後の上昇に匹敵する上昇を見せた。secretin 値は早朝空腹時に持続的に日内の最高値を示した。食事による変化は食直前と食直後に高くその後は徐々に低下して食後1～2時間後に最低値に至り、その後は漸増に転じて次の食事まで上昇傾向を保った。

secretin は胃酸分泌の feedback を生理的役割とするホルモンで、その役割は食後よりも空腹期、特に空腹期初期により重要であると想定された。

貴重な抗 secretin 抗体、酵素標識抗原を提供頂いたエーザイ研究所田中弘氏に感謝致します。なお本論文

の要旨は1985年11月の第27回日本消化器病学会大会にて報告した。

## 参 考 文 献

- 1) Bayliss W, Starling EH: Mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* **28**: 325-353, 1902.
- 2) Bodanszky M, Ondetti MA, Levine SD, et al: Synthesis of a hepatocoseptide amide with the hormonal activity of secretin. *Chem Ind* **42**: 1757-1758, 1966.
- 3) Burhol PG, Jorde R, Waldum HL, et al: Diurnal profile of plasma secretin in man. *Digestion* **22**: 192-195, 1981.
- 4) Chey WY, Lee YH, Tai HH, et al: Plasma secretin concentrations in fasting and postprandial state in man. *Digestive Diseases* **23**: 981-988, 1978.
- 5) Dalton MD, Walsh JH, Fordtran JS, et al: Effect of secretin on gastric function in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterol* **71**: 24-29, 1976.
- 6) Feldman M, Taylor IL, Walsh JH, et al: Effect of atropine on vagal release of gastrin and pancreatic polypeptide. *J clin Invest* **63**: 294-298, 1979.
- 7) Feurle G, Ketterer H, Creutzfeldt W, et al: Circadian serum gastrin concentrations in control persons and patients with ulcer disease. *Scand J Gastroent* **7**: 177-183, 1972.
- 8) Greenberg GR: Role of secretin in man. *in* Gut Hormones (2nd edition) edited by Bloom SR, and Polak JM, Churchill Livingstone Inc 1981, p. 220-227.
- 9) Hanssen LE, Torjesen P: Radioimmunoassay of secretin in human plasma. *Scand J Gastroent* **12**: 481-488, 1977.
- 10) Itoh Z, Honda R, Aizawa I: Diurnal pH changes in duodenum of conscious dogs. *Am J Physiol* **238**: G91-96, 1980.
- 11) 伊藤 漸: 消化器の内分泌. 東京 南山堂 1979, p. 269-279.
- 12) 岩永敏彦, 藤田恒夫, 矢内原昇: ラット胃粘膜の GRP 含有神経について. 消化管ホルモン (V), 東京, 医学図書出版, 1985, p. 85-89.
- 13) Johnson LR, Grossman MI: Secretin: the enterogastrone released by acid in the duodenum. *Am J Physiol* **215**: 885-888, 1968.
- 14) Johnson LR, Grossman MI: Characteristics of inhibition of gastric secretion by secretin. *Am J Physiol* **217**: 1401-1404, 1969.
- 15) Jorpes JE, Mutt V: On the biological activity and amino acid composition of secretin. *Acta Chem Scand* **15**: 1790-1791, 1961.

- 16) Kim MS, Lee KY, Chey WY : Plasma secretin concentrations in fasting and postprandial states in dog. *Am J Physiol* **236** : E539-544, 1979.
- 17) Lee KY, Chang TM, Chey WY, et al : 24-hour plasma secretin level and pancreatic secretion in dogs. *Peptide* **1** : 155-158, 1980.
- 18) Malagelada JR, Longstreth GF, Deering TB, et al : Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer. *Gastroenterol* **73** : 989-994, 1977.
- 19) 松林 直, 大久保正士, 矢内原昇, 他 : 実験潰瘍ラットにおける消化管ホルモン. 消化管ホルモン (II), 東京, 医学図書出版, 1982, p. 20-25.
- 20) Moore JG, Wolfe M : Circadian Plasma gastrin patterns in feeding and fasting man. *Digestion* **11** : 226-231, 1974.
- 21) Mutt V, Magnusson S, Jorpes JE, et al : Structure of porcine secretin I. *Biochem* **4** : 2358-2362, 1965.
- 22) Nakamoto K : Effects of duodenal pH levels on secretin-secretion in the fasting phase of dogs. *Arch Jpn Chir* **52** : 747-757, 1983.
- 23) Schaffalitzky de Muckadell OB, Fahrenkrug J : Radioimmunoassay of secretin in plasma. *Scand J clin Invest* **37** : 155-162, 1977.
- 24) Schaffalitzky de Muckadell OB, Fahrenkrug J : Secretion pattern of secretin in man : regulation by gastric acid. *Gut* **19** : 812-818, 1978.
- 25) Schaffalitzky de Muckadell OB, Fahrenkrug J, Nielsen J, et al : Meal-stimulated secretin release in man : Effect of acid and bile. *Scand J Gastroent* **16** : 981-988, 1981.
- 26) 白鳥敬子, 渡辺紳一郎, 竹内 正, 他 : 食後の血中 secretin レベルと胃内 pH. *日消誌* **80** : 156-159, 1983.
- 27) 田中洋輔, 真辺忠夫, 戸部隆吉, 他 : Enzyme immunoassay による門脈血, 末梢血中 secretin の測定. *医学のあゆみ* **134** : 279-280, 1985.
- 28) Thompson JC, Reeder DD, Bunchman HH, et al : Effect of secretin on circulating gastrin. *Ann Surg* **176** : 384-393, 1972.
- 29) 打矢 透, 矢花 剛 : 血清ガストリンレベルならびにその日内変動に関する臨床的・実験的研究. *札幌医誌* **46** : 36-54, 1977.